

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N° 182

LA PROTEINOSE ALVEOLAIRE
(Bilan actuel)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 19 Mai 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Catherine DATTEZ

née le 6 Décembre 1949

à Nîmes (Gard)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
H. E. R. SUD-OUEST

Année 1921 - 1922

LA PROTEINOSE ALVEOLAIRE
(Bilan actuel)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

en vue de l'obtention du grade de Docteur en Médecine

par M. Jean-Marie GATTEZ

né le 15

à Carmaux (Tarn)

le 15 Décembre 1921

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N° 182

LA PROTEINOSE ALVEOLAIRE
(Bilan actuel)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 19 Mai 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Catherine DATTEZ

née le 6 Décembre 1949

à Nîmes (Gard)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

MÉDECINE

U. E. R. SUD-OUEST

Année 1972 - N° 128

LA PROTHINOSE ALVEOLAIRE

(Étude expérimentale)



THÈSE

Présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 20 mai 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Catherine DATTIS

née le 6 décembre 1944

à Lyon (France)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université : Mr le Professeur D. GERMAIN
Premier-Vice Président : Mr le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Mr P. PŒNCET, Maître Assistant
Troisième Vice-Président : Mr H. BONNET, Etudiant

Secrétaire Général : Mr J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine	-	GRANGE-BLANCHE	-	Directeur : Mr le Professeur B. SALLE
		ALEXIS CARREL	-	Directeur : Mr le Professeur C. GIROD
		SUD-OUEST	-	Directeur : Mr le Professeur J.M. ROBERT
		LYON-NORD	-	Directeur : Mr le Professeur J.P. GARIN

Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences agrégé.

Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

Physique : Mr le Professeur R. UZAN

Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences agrégé

Observatoire de LYON : Mr le Professeur J.H. BIGAY

Physique Nucléaire : Mr le Professeur A. SARAZIN

Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

I.U.T. n° 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. n° 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur J. BRUN

Assesseurs : Monsieur le Professeur F. TOLOT

Monsieur le Professeur J.C. KALB

Monsieur le Professeur M. PERRIN-FAYOLLE

A la mémoire de ma mère, son absence aujourd'hui nous est particulièrement douloureuse.

A mon père

A ma grand-mère

A ma soeur

A mon frère et ma belle-soeur

A tous ceux qui me sont chers.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J. BRUN

Nous sommes particulièrement sensible à la confiance qu'il a bien voulu nous accorder en nous donnant ce travail.

Nous le remercions de nous avoir apporté les précieux conseils que sa longue expérience et sa haute compétence nous laissaient espérer.

Il nous a accordé le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Nous tenons à lui exprimer ici, notre gratitude et notre profond respect.

A nos Juges

Monsieur le Professeur F. TOLOT

Nous avons eu le privilège d'apprécier la clarté de ses exposés et la rigueur de ses jugements au cours de notre premier stage hospitalier. Nous souhaitons le remercier aujourd'hui de l'exemple formateur qu'il nous a donné.

Nous lui sommes reconnaissante d'avoir bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur J.C. KALB

Nous le remercions vivement d'avoir accepté de juger notre travail.

Monsieur le Professeur M. PERRIN-FAYOLLE

Nous le remercions de l'enseignement qu'il nous a prodigué au cours de nos études.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

"L'art est long à acquérir, la vie est courte, l'occasion fugitive, l'expérience trompeuse, le jugement difficile".

LES APHORISMES

Hippocrate, Ve siècle avant J.C.

I N T R O D U C T I O N

La définition de la protéinose alvéolaire pulmonaire est d'ordre histo-pathologique.

Il s'agit d'un envahissement des alvéoles par une substance dite protéinacée, inhomogène, renfermant des débris cellulaires nécrotiques avec intégrité des espaces interalvéolaires.

La maladie est connue depuis 1958, année où ROSEN, CASTELMAN et LIEBOW décrivirent à propos de 27 observations rassemblées en quelques années, les caractères cliniques radiologiques et anatomo-pathologiques de cette affection.

Après une revue des principales observations publiées depuis 1958, nous rappellerons celle de LYON de 1962 diagnostiquée dans le service du Professeur BRUN.

Nous commencerons ensuite l'étude de l'affection par ce qui la caractérise, c'est à dire l'anatomo-pathologie des lésions pulmonaires.

Dans un chapitre nous avons rassemblé les études symptomatiques, radiologiques, fonctionnelles ; par contre les nombreuses formes cliniques feront l'objet d'un chapitre à part.

Nous envisagerons enfin les diverses hypothèses étiologiques et pathogéniques de cette affection encore mal connue.

Pour terminer nous verrons les différents moyens thérapeutiques et les résultats que l'on peut en attendre.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

HISTORIQUE

En 1958 pour la première fois les anglais avec ROSEN, CASTELMAN et LIEBOW décrivirent cette entité morbide sur les données de l'analyse histo-pathologique et histo-chimique des lésions pulmonaires. Depuis, cette affection a été retrouvée dans divers pays et on peut actuellement estimer à environ 200 le nombre de cas publiés chez l'adulte et 30 chez l'enfant.

En 1962, DEPIERRE, ABELANET, GANTER rapportent la première observation française en insistant particulièrement sur les caractères histo-chimiques de la substance intra alvéolaire.

La même année à LYON, BRUN, PERRIN-FAYOLLE et collaborateurs publient le cas d'une protéinose alvéolaire associée à une fibrose pulmonaire. Nous reprendrons l'étude de ce cas dans notre prochain chapitre.

En 1962 également, P. OUDET et collaborateurs publient le cas d'un homme de 52 ans, éthylique légèrement allergique à la tuberculine, présentant des images radiologiques évoquant la sarcoïdose. Le diagnostic est porté grâce à une biopsie pulmonaire.

En 1963, KOURILSKY et collaborateurs font connaître 10 observations complètes et démonstratives de forme typique de protéinose alvéolaire.

MORETTI en 1963 relate une forme suffocante aiguë à extension pluriviscérale rapidement mortelle.

TURIAF et collaborateurs en 1966 décrivent une forme latente découverte à l'occasion d'un examen systématique, et régressant après une biopsie pulmonaire qui en établit le diagnostic.

En 1966 CHARPIN et collaborateurs rapportent deux nouvelles observations avec amélioration clinique et radiologique après la biopsie pulmonaire.

En 1967 RAMIREZ aux U.S.A. propose un nouveau moyen thérapeutique. Il s'agit de lavages pulmonaires massifs qui dans certains cas apportent une nette amélioration.

En 1967 également publication par MIECH, STOEGBNER et collaborateurs à propos de 3 observations, d'une étude ultra-structurale permettant une meilleure connaissance des lésions et donnant lieu à d'autres hypothèses étio-pathogéniques.

En 1969 DELARUE et collaborateurs décrivent une observation qui associe des lésions hématologiques et des lésions pulmonaires de protéinose. Ils font une étude de 132 observations parmi lesquelles ils notent 13 observations ou sont associés des altérations hématologiques.

La même année, 1969, BUECHNER publit le cas de 4 malades ayant une silicose aigüe mais associant des caractères histologiques de protéinose alvéolaire.

En 1971 LOIRE, TOLOT et collaborateurs présentent une observation de maladie de WALDENSTRÖM avec protéinose alvéolaire terminale.

En 1973 BOUSSER, ZITTOUN et collaborateurs publient le cas d'une association de leucémie myélo-monocytaire et protéinose alvéolaire.

En 1974 SCHIPMAN et collaborateurs regroupent 200 cas parus dans la littérature mondiale.

En 1974 à propos d'une observation CARRE, DUFRANC et collaborateurs envisagent les états frontières tant cliniques qu'expérimentaux de la protéinose alvéolaire.

En 1975, SONNEVILLE et collaborateurs rapportent une observation et exposent les arguments en faveur d'une origine immunitaire de la maladie.

Chez l'enfant le nombre de cas n'est pas négligeable.

En 1964 NEIMANN et collaborateurs rapportent la première observation chez un nourrisson de huit mois.

En 1968 ce sont LAPLANE et collaborateurs qui rapportent l'observation d'une protéinose alvéolaire chez un nourrisson de dix mois et demi chez qui le diagnostic a été porté après autopsie.

Toujours en 1968 JEAN, NEZELOF et collaborateurs rapportent une observation de protéinose alvéolaire et inclusions cytomégaliqes pulmonaires au cours de l'alymphoplasie thymique.

FARRIAUX et collaborateurs, en 1969 présentent une observation d'un nourrisson de 18 mois décédé de "protéinose alvéolaire" partielle et de pneumopathie à cellules géantes.

En 1971 COLON et collaborateurs effectuent une étude comparative de l'affection chez l'adulte et chez l'enfant lors de la production d'un nouveau cas.

CHAPITRE II

OBSERVATION PERSONNELLE

- I . Histoire de la maladie
- II . Les examens para-cliniques
- III . Etude anatomique
- IV . Discussion étiologique
- V . Etude microscopique

OBSERVATION PERSONNELLE

Il s'agit d'un homme de 72 ans, cultivateur dans la Saône-et-Loire.

On ne retient rien de particulier dans ses antécédents pathologiques à part une banale congestion pulmonaire en 1953.

I - HISTOIRE DE LA MALADIE

Le début de la maladie remonte à 1958, de façon assez brutale, par une *dyspnée d'effort, rapidement importante*, avec des signes bronchiques également marqués.

Devant l'aggravation de ces phénomènes le malade est allé consulter à Chalon s/Saône.

Deux recherches de Bacille de Koch dans l'expectoration furent négatives.

La radiographie pulmonaire montrait des lésions déjà importantes et très diffuses, dans la totalité des deux champs pulmonaires, de façon assez uniforme, difficiles à systématiser, réalisant une intrication d'aspect de miliaire et de sclérose.

Pendant huit mois le malade a reçu une thérapeutique anti-tuberculeuse d'essai (Streptomycine et Isoniazide) sans aucun résultat.

Pendant les deux années suivantes le malade resta chez lui sans consulter, sans thérapeutique, à part deux brèves cures de Pénicilline à l'occasion d'un épisode infectieux pulmonaire en 1959 et 1960. La dyspnée s'accentuait sans arrêt et l'état général baissait avec asthénie progressive et amaigrissement lent.

Après l'échec d'une thérapeutique à visée cardiaque pendant un mois au décours d'une troisième poussée infectieuse aiguë le malade se fit hospitaliser dans le service de pneumo-phthisiologie de Châlon-sur-Saône.

Il présentait alors surtout une *insuffisance respiratoire* avec toux et expectoration importante, dyspnée au moindre effort, hippocratisme digital net. L'auscultation ne montrait que quelques râles ronflants épars.

Le retentissement cardio-vasculaire de cet état respiratoire n'était pas encore manifeste : absence de cyanose, pas d'oedème, pas de gros foie, pas de reflux hépato-jugulaire.

A l'auscultation cardiaque, éclat du 2° bruit au foyer pulmonaire, le pouls était régulier, la Tension Artérielle se chiffrait à 14/8, enfin l'ECG était normal.

Le reste de l'examen était négatif.

Les radiotomographies montraient par rapport aux précédentes une discrète accentuation des images fibreuses, mais surtout le caractère plus confluent des opacités réticulo-nodulaires en particulier au niveau de la base droite.

Une biopsie pré-scalénique fut alors pratiquée - et montra "des lésions inflammatoires chroniques sans caractère spécifique, soit d'une réticulose paranéoplasique".

L'incertitude étiologique persistait donc après cet examen.

L'état respiratoire commandait une thérapeutique rapide et efficace un traitement fut institué associant des corticoïdes (Triamcinolone) et des antibiotiques (Pénicilline, Soframycine).

Après une amélioration transitoire, l'état s'aggravant toujours le malade est adressé dans le service du Professeur BRUN en mars 1961.

A son entrée, l'état est dramatique, dyspnée à l'extrême (interrogatoire impossible) cyanose considérable. Il reçoit immédiatement une thérapeutique d'urgence avec saignée, ACTH en perfusion, anticoagulants, tonicardiaques, oxygène. L'asphyxie peut être jugulée mais par la suite l'état respiratoire devait rester très précaire avec cyanose persistante.

L'examen physique n'apportait rien de nouveau. Seul, l'ECG permettait de rattacher l'épisode asphyxique à la constitution d'un *cœur pulmonaire aigu typique*.

La radiologie restait inchangée avec cependant une discrète accentuation des opacités pulmonaires basales.

II - LES EXAMENS PARA-CLINIQUES

- Numération Formule

GR	4 870 000	
VG	1,02	
GB	9 200	Polynucléaires neutrophiles 78%
		Polynucléaires Eosinophiles 1%
		Lymphocytes 10%
- Cuti et Intra dermoréaction à la tuberculine négatives.
- Electrophorèse : légère diminution des albumines (50%) avec discrète augmentation des α^2 et γ globulines (12 et 18,3 %)
- V.S 40 %
- Tests viraux et sérologique spécifique négatifs

- 17 Cétostéroïdes 8,8 mg/24 h
- Examen cytot bactériologique des urines négatif.
- Urée sanguine 0,30 g/l
- Examen bactériologique et mycologique des crachats négatifs.
- Examens cytologiques répétés de l'expectoration : résultats constamment négatifs en dehors d'une seule recherche qui découvre "quelques grandes cellules" malpighiennes soufflées rappelant celles qu'on observe après traitement antimitotique.
- Fond d'oeil normal.
- Exploration fonctionnelle respiratoire :

L'examen spirométrique révèle l'existence d'un *syndrome d'amputation ventilatoire* isolé et sévère, avec capacité vitale réduite à 46 % de sa valeur théorique. Il n'existait aucun trouble de la dynamique ventilatoire ni aucun signe de rétention alvéolaire de type emphysémateux.

V E M S	V E M S / C V	V R / C T
1350 ml	86 %	31 %
C.R.F.	V.E.R.	V R
1440 ml	690 ml	750 ml

L'oxymétrie montrait une désaturation oxyhémoglobinée de repos importante à 86,8 % sans hyper ou hypocapnie (PaCO_2 44 mm Hg). Cette hypoxie de repos isolée cédait très rapidement sous oxygène pur.

Le *décès* survient huit mois après son entrée dans le service dans un tableau d'asphyxie progressive - Toutes les thérapeutiques tentées se révélèrent en fin de compte inefficaces.

Tout au long de l'évolution, les données de l'examen restèrent inchangées, le contraste entre l'importance des signes radiologiques et la discrétion des données de l'examen physique pulmonaire étant saisissant.

III - ETUDE ANATOMIQUE

Extérieurement les deux poumons ne présentent aucune anomalie morphologique notable. Ils flottent dans l'eau. Leur coloration rose est particulièrement accusée ainsi que le caractère granuleux à la palpation.

Cet aspect se retrouve à la coupe, tout le parenchyme apparaissant extrêmement congestif et les branches segmentaires et sous segmentaires des artères pulmonaires se montrant dilatées de façon diffuse. On constate l'absence de toute fibrose macroscopique rayonnant au sein du tissu pulmonaire. On note quelques zones d'emphysème.

L'attention est attirée par l'existence de granulations dures crissant sous la lame nettement perceptible à la palpation sur le plan de coupe et dispersées dans le parenchyme pulmonaire surtout au niveau des bases. Leur taille n'excèdent pas 1/2 mm de diamètre. Leur aspect et leur consistance rappellent ceux du cartilage ou du tissu osseux.

Un prélèvement est effectué en vue d'examens bactériologiques et mycologiques. Ceux-ci seront négatifs.

Le médiastin est normal.

Les chaînes ganglionnaires sont un peu augmentées de volume, fermes noirâtres.

Enfin le foie, la rate, les reins et surrénales n'offrent pas d'anomalies particulières.

Le coeur pèse 545 g, la valvule de Vieussens est perméable sur le septum inter auriculaire. Le ventricule droit est hypertrophié et dilaté (épaisseur 6 cm à la pointe, 9 cm à la base). Les artères coronaires sont souples et perméables.

IV - DISCUSSION ETIOLOGIQUE

Il s'agissait donc d'une pneumopathie chronique diffuse évoquant une fibrose, connue depuis 3 ans, constituée, sans cause déclenchante, sous traitement antibacillaire et entraînant une insuffisance respiratoire ayant atteint après 3 ans d'évolution un stade de haute gravité.

La tuberculose ne pouvait être en cause du fait de la négativité des tests cutanés.

L'aspect radiologique était peu évocateur d'une sarcoïdose, de même l'échec partiel des corticoïdes et la négativité de la biopsie de Daniels.

On discutait plus un cancer secondaire type lymphatique métastatique ou encore une adénomatose alvéolaire, mais l'évolution était trop lente et l'examen somatique général négatif.

En fait, le contexte chimique et radiologique et l'allure évolutive firent évoquer le diagnostic de fibrose essentielle apparentée au syndrome d'Hamman-Rich. Mais l'examen macroscopique du poumon et du médiastin n'était pas du tout confirmatif, pas de ganglions, pas de fibrose macroscopique, aspect granuleux des poumons.

Devant cette discordance, Monsieur le Professeur BRUN a pensé à une protéinose et a demandé que l'on pratique les colorations spéciales au muci carmin et un Hotchkiss Mac Manus sans lesquels le diagnostic n'aurait pas été fait.

V - ETUDE MICROSCOPIQUE

Une première série de fragments montre un remaniement très considérable du parenchyme pulmonaire qui est densifié et renferme une importante fibrose avec néoproduction vasculaire intense, très faible surcharge anthracosique.

Il existe au sein de cette fibrose, d'une part des cavités bronchiales dilatées à épithélium pluri-stratifié, d'autre part des cavités paraissant alvéolaires différenciées revêtues par un épithélium cubique ; les unes et les autres sont occupées par un matériel éosinophile, quelquefois granuleux mais la plupart du temps lamellaire, filamenteux, ayant grossièrement l'aspect du mucus.

Cependant aux colorations spéciales, la substance contenue dans ces lumières se montre complètement dénuée d'affinité pour le muci-carmin. Elle est par contre très fortement sensible au Périodic Acid Schiff sur les colorations de Hotchkiss Mac Manus.

D'autres cavités alvéolaires renferment des amas de macrophages spumeux paraissant soit isolés, soit combinés à la substance Period Acid Schiff positive.

En outre, dans la fibrose intense on remarque de nombreuses fibres musculaires et des fibres élastiques et de nombreux nodules de calcification métaplasique vraie avec même présence de moëlle hématopoïétique. Les caractères tinctoriaux de la substance contenue dans les cavités correspondent à ce qu'on décrit dans les protéinoses alvéolaires. Cependant, la sclérose y est incontestablement beaucoup plus importante et le nombre des alvéoles ou cavités bronchiales finalement très réduit.

Sur une autre série de prélèvements ces aspects ne sont plus retrouvés de façon nette. De très rares alvéoles seulement sont occupées par une substance analogue aux coupes précédentes mais beaucoup moins Periodic Acid Schiff positive, toujours sans affinité pour le muci-carmin.

L'examen histologique des autres organes fut négatif.

Cette observation comporte l'ensemble des critères cliniques radiologiques, fonctionnels et anatomiques de la protéinose alvéolaire.

Histologiquement, elle offre en plus l'intérêt de montrer, que l'évolution comporte l'apparition de lésions de sclérose interstitielle qui aggravent la scène clinique et assombrissent le pronostic.

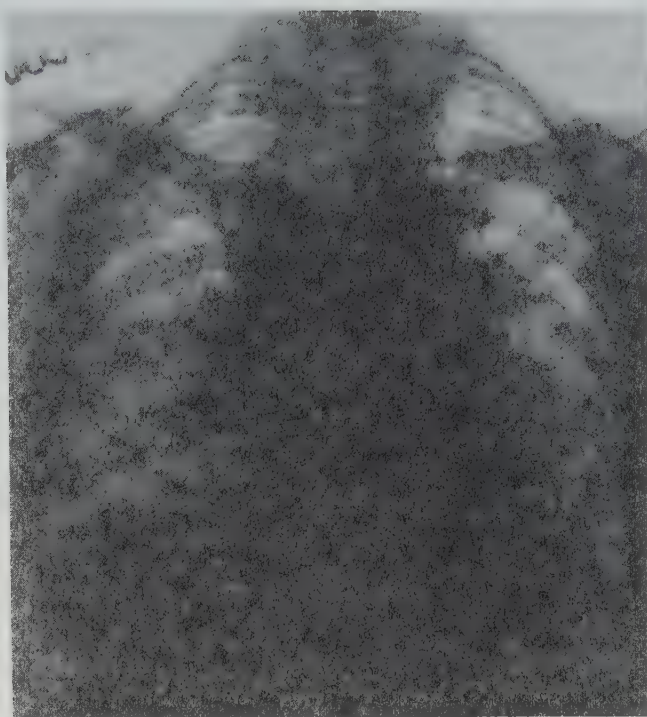


PHOTO 1

RADIOGRAPHIE PULMONAIRE

4 - 10 - 1961

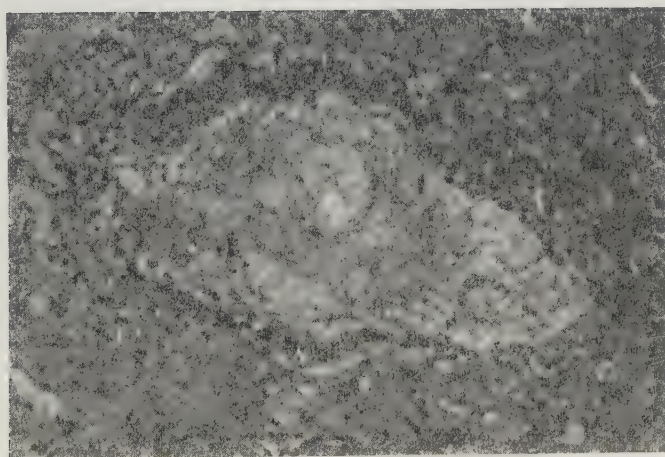


PHOTO 2

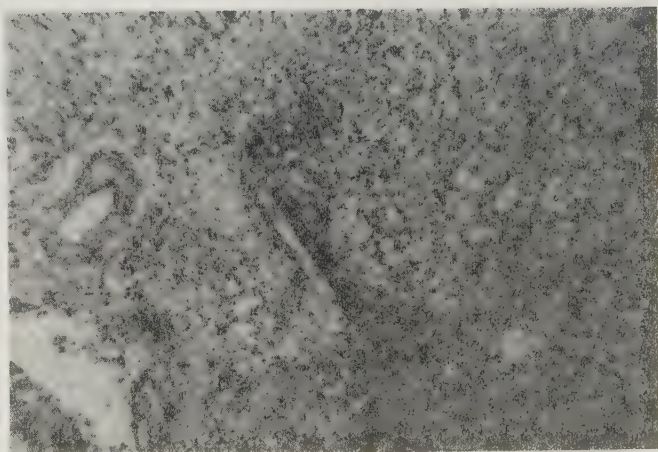


PHOTO 3

COUPES HISTOLOGIQUES PULMONAIRES
SUBSTANCE PAS (Periodic Acid Schiff) POSITIVE.

CHAPITRE III

BILAN ANATOMO PATHOLOGIQUE

- I . Macroscopie
- II . Microscopie Optique
- III . Microscopie Electronique
- IV . Histochemie

BILAN ANATOMO PATHOLOGIQUE

Nous donnons à ce chapitre une importance particulière pour deux raisons :

- le diagnostic de protéinose alvéolaire ne peut être véritablement posé sans l'étude histologique d'un prélèvement pulmonaire.
- la microscopie électronique a permis de mieux connaître les lésions pulmonaires caractéristiques de cette affection.

Cette étude histo-pathologique peut se faire soit après biopsie pulmonaire, soit par vérification post-mortem.

On préfère la biopsie par thoracotomie à la biopsie à l'aiguille. La méthode est plus fiable (plus de matériel donc meilleur examen).

On note que les caractères macroscopiques, microscopiques, ultrastructuraux, histochimiques sont remarquablement constants.

I - MACROSCOPIE

Le poumon est densifié et turgescent. Sa surface est parsemée de nodules jaunes clairs.

La section laisse sourdre une substance visqueuse ou brunâtre.

II - MICROSCOPIE OPTIQUE

Nous nous appuierons essentiellement sur les observations de DELARUE

a) - Les alvéoles sont remplis d'une substance granuleuse ou floconneuse, pauci ou acellulaire, riche en cristaux biréfringents de taille variable.

Au sein de cette substance mucoprotéinique apparaissent des corps arrondis de morphologie variable :

. tantôt stratifiés, irréguliers et présentant une affinité pour le vert lumière sur la coloration trichomique de MASSON.

. tantôt au contraire ces corps sont homogènes de 30 à 70 microns de diamètre et se colorent en rouge plus ou moins intense au trichrome de MASSON et au bleu d'aniline.

A part ces différences importantes la substance granuleuse et les corps arrondis ont les mêmes affinités tinctoriales.

Une composante protéinique de la substance anormale est objectivée par la positivité de la réaction de MILLON et par la mise en évidence de plusieurs acides aminés (Tyrosine, Tryptophane, Lysine) et de radicaux et fonctions (SH, SS, NH₂) caractéristiques des protéines.

Les mucopolysaccharides neutres sont affirmés par la réaction Périodic Acid Schiff positive. Ils sont sans affinité tinctoriale pour le muci carmin, le bleu alcian et généralement non métachromatiques.

Les lipides sont abondants. Les colorants des graisses (Soudan III, Soudan IV, noir Soudan, huile rouge) révèlent la présence de fines granulations lipidiques réparties irrégulièrement.

La coloration de SCHULTZ met en évidence du cholestérol et enfin des phospholipides par le Luxol fast Blue positif.

Des acides nucléiques ont été mis en évidence quelquefois.

b) - En périphérie

L'aspect au niveau des lobes supérieurs notamment, est celui d'une alvéolite. Les cellules des alvéoles bordant les foyers de protéinose sont douées d'une importante activité, parallèlement on constate la turgescence des Capillaires interalvéolaires.

Surtout dans la zone sous-pleurale, les lumières alvéolaires sont comblées par de larges cellules mononuclées de nature lipophagique (intensité des réactions des graisses au niveau de leur cytoplasme). Ces cellules présentent un réseau cytoplasmique Periodic Acid Schiff positif.

L'existence d'une réaction giganto-cellulaire est exceptionnelle, mais peut se voir au niveau des lobes inférieurs et se présente sous forme d'une réaction macrophagique à corps étrangers autour de cristaux d'acides gras.

c) - Les septa

Les septa sont dans l'ensemble parfaitement normaux.

Les colorations du collagène, des fibres réticuliniques et élastiques ne montrent en général aucune modification apparente de leur texture.

En fait cette intégrité des septa n'est pas constante. On peut constater fréquemment dans les études nécropsiques au niveau des bases un épaissement des septa par prolifération fibroblastique. Dans ces formes à évolution fibreuse on peut parfois observer quelques corps calcifiés souvent laminés, au sein d'un tissu fibreux dense.

Les cellules alvéolaires des alvéoles distendues par le matériel protéinacé sont souvent aplaties mais on peut aussi voir un gonflement de ces cellules de revêtement, une pédiculisation et même une libération progressive de ces éléments.

Le cytoplasme de ces cellules est finement vacuolisé, il a le même aspect et les mêmes affinités tinctoriales que la substance elle-même.

Les cellules du revêtement alvéolaire peuvent être cubiques enfin, mais rarement.

Il est important de noter qu'en périphérie les cellules de revêtement sont douées d'une activité intense ainsi qu'en témoigne leur pluristratification, leur activité mitotique et leur binucléation fréquente.

Ces modifications des cellules septales, leur desquamation, et leur nécrose constituaient pour ROSEN, les étapes histogéniques de la protéinose alvéolaire.

d) - Altérations parenchymateuses non spécifiques associées

Il s'agit en général d'un emphysème plus ou moins prononcé, voire même bulleux des lobes supérieurs et surtout de l'apex.

e) - *Un épaississement discret de la plèvre s'accompagne de voiles adhérentiels apicaux.*

Dans les ganglions intertrachéo-bronchiques et pédiculaires en réaction inflammatoire subaigüe, les cellules bordantes des sinus peuvent contenir une substance Periodic Acid Schiff positive. Par contre les ganglions sus-claviculaires ne présentent aucune altération spécifique.

Sauf lors de complications l'histo-bactériologie reste négative. Il en est de même des cultures et inoculations effectuées à la recherche des germes de virus ou de mycoses.

Du point de vue anatomo-clinique cette affection est le plus souvent diffuse. Elle est d'emblée bilatérale et d'extension progressive. Quelques formes localisées ont pu cependant être identifiées.

III - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Nous nous basons sur les études de MIECH, STOEGBNER et DIVERTIE.

Le microscopie électronique a permis d'apporter des éléments nouveaux.

En résumé, dans la protéinose les pneumocytes membraneux, producteur de surfactant, ne constituent plus l'essentiel du côté aérien de la barrière alvéolo-capillaire. Ils sont remplacés par des pneumocytes granuleux plus ou moins typiques, peu pinocytes.

a) Le contenu alvéolaire

Ce contenu est plus hétérogène que l'on ne pensait jusqu'à la microscopie électronique.

Le matériel est constitué d'innombrables fragments, débris cellulaires, de cellules entières du revêtement intactes ou en voie de nécrose et de rares macrophages baignant dans une substance finement granuleuse et floconneuse légèrement osmophile.

Les débris cellulaires sont surtout représentés par des figures myéliniques mais également de rares mitochondries plus ou moins altérées, quelques noyaux picnotiques, des amas de corps denses membranaires ainsi que de la fibrine et la trace de cristaux d'acides gras.

Isolées ou groupées et mêlées alors de goutellettes lipidiques, les figures myéliniques renferment parfois un lipopigment ou un amas central d'une substance faiblement osmophile. Cette substance se retrouve dans l'alvéole, disposée en larges flaqes visibles en microscopie optique sous forme de mottes Periodic Acid Schiff positives.

Le nombre et le type des cellules endoalvéolaires desquamées varient avec les plages examinées.

Au centre de la lésion ces cellules sont peu nombreuses et surtout représentées par des pneumocytes granuleux reconnaissables à leurs inclusions et à leur microvillosité. Leur cytoplasme est souvent remanié par des foyers d'allure nécrotique ou des enroulements de membranes lisses à disposition plus ou moins concentrique.

D'autres cellules renferment en outre de nombreuses inclusions lipidiques et des vacuoles à contenu hétérogène dense limitées par une simple membrane.

Les macrophages typiques ne se voient guère qu'à la périphérie de la lésion.

Enfin certaines cellules sont trop lysées pour être identifiables.

A la périphérie de la lésion les alvéoles contiennent surtout des hématies, des leucocytes et quelques macrophages typiques. La substance de fond qui emplit l'alvéole contient surtout de très nombreux amas de fibrine.

b) Revêtement alvéolaire

La répartition et la structure des éléments qui compose le revêtement alvéolaire sont très différentes de la normale.

Les pneumocytes membraneux sont rares et uniquement visibles dans les alvéoles les plus périphériques. Leur taille n'est pas modifiée- leur cytoplasme ne contient plus les nombreux vésicules de pinocytose.

Les pneumocytes granuleux constituent l'essentiel du revêtement alvéolaire et sont visibles dans tout le territoire pulmonaire remanié par la protéinose.

Ces pneumocytes granuleux peuvent revêtir 2 aspects différents =

, Cylindres cubiques et accolés, correspondant aux zones d'hyperplasie du revêtement classique.

- . Plus larges que hauts.
- . Exceptionnellement ils s'étirent et s'amincissent, recouvrant d'un voile mince une basale irrégulière et épaisse, qui peut contenir des débris nécrotiques d'origine cellulaire.

Les cellules de la cloison alvéolaire ne sont plus normales en raison de modifications qualitatives du système cavitaire et du chondriome.

Les cavités du réticulum endoplasmique se fragmentent en vésicule et s'étirent en citernes parallèles enroulées dont les extrémités peuvent se renfler.

L'ergastoplasme subit les mêmes modifications ainsi que l'appareil de Golgi.

Les mitochondries ont des crêtes qui s'organisent en fins tubules, parallèles, allongés, en faisceaux le long de la membrane limitante interne.

Le cytoplasme contient des enroulements extrêmement denses de forme semi-circulaire ou circulaire constitués de membranes tassées dispersées en amas lâches au sein d'un hyaloplasme clair.

Des cellules de grande taille, étalées à la surface de la cloison alvéolaire constituent un autre type cytologique.

Ce sont de grandes cellules claires qui présentent les signes habituels d'une croissance rapide avec synthèse protéique active. Elles s'enrichissent de cavités à contenu feuilleté osmophile ébauchant des corps denses membranaires. Elles présentent des modifications cytoplasmiques tels que fragmentation du réticulum, enroulements membranaires.

Selon l'importance de ces modifications la ressemblance avec les pneumocytes granuleux est plus ou moins poussée.

c) Capillaires alvéolaires

Leur lumière est dilatée- La substance finement grumeleuse et floconneuse faiblement osmophile correspond au sérum coagulé par la fixation et a le même aspect que la substance de fond présente dans les alvéoles. On y trouve des polynucléaires neutrophiles et des hématies ainsi que des formations vélamenteuses.

D'autres remaniements pariétaux consistent en nécrose de petites portions cytoplasmiques ou de toute une cellule dont les débris se retrouvent entre l'endothélium et la basale.

IV - HISTO-CHIMIE (15) (46)

L'étude de la nature chimique du tissu pulmonaire atteint de protéinose montre la prédominance d'un constituant mucoprotéique. Il s'agit de mucopolysaccharides neutres, vue l'intensité de la réaction Periodic Acid Schiff positive avant et après digestion amyliase.

La présence de protides est démontrée par la réaction de MILLON et les réactions spécifiques de la tyrosine et des groupes SH et SS.

La fraction lipidique est peu colorable dans les conditions habituelles. Les lipides sériques sont différents de ces lipides pulmonaires.

Ce sont surtout des *phospholipides*, libres et non liés à des protéines ou liés à des protéines dénaturées (environ 60 % des lipides totaux).

Les phospholipides sont composés de lécithines. Le principal d'entre eux est le Palmitoyl-lécithine.

A l'électrophorèse les lipides migrent dans la bande des chylomicrons qui contiennent 2 à 3 % de protéines.

Il semble donc que ces lipides sont associés à de très faibles quantités de protéines solubles.

La synthèse des phospholipides serait due au rôle important des pneumocytes granuleux (cellules type II bordant l'alvéole).

L'étude du "turn over" des phospholipides marqués au carbone 14 montre que l'élimination est plus lente et plus faible que dans d'autres affections pulmonaires où l'on trouve aussi des phospholipides mais en plus faible quantité.

L'activité de la lipoprotéine lipase est normale.

On note que l'efficacité thérapeutique des lavages bronchopulmonaires à l'aide d'une solution saline et d'héparine, dépend principalement du rôle mécanique et non pas de l'activité de l'héparine qui est activatrice de la lipoprotéine lipase.

CHAPITRE IV

ETUDE CLINIQUE SYNTHETIQUE

- I . Aspects étiologiques
- II . Symptomatologie
- III . Radiologie
- IV . Examens biologiques
- V . Exploration Fonctionnelle Respiratoire

ETUDE CLINIQUE SYNTHETIQUE

I - ASPECTS ETIOLOGIQUES

1 - RACE

La maladie atteint plus fréquemment les sujets de race blanche (13)

87 % des cas chez l'adulte

100 % des cas chez l'enfant.

2 - SEXE

La prédominance masculine est nette. La proportion homme/femme est de 1,8/1 chez l'adulte, 2,1/1 chez l'enfant.

3 - AGE

L'éventail des âges est large ; de la période néonatale au vieillard. Le maximum se situe entre 30 et 50 ans (13).

4 - ETIOLOGIE

L'étiologie véritable de cette maladie est inconnue. On note cependant que parmi les malades recensés, 50 % ont été soumis de par leur profession à l'inhalation de certaines substances irritantes :

- poussières
- peinture
- gaz
- toxiques
- chlore
- vapeurs d'essence
- huile
- kérosène
- insecticides
- bois
- celloron (bois et matières plastiques)
- silice.

La poussière de bois semble l'agent le plus fréquent (2). Mais il serait vain de vouloir retenir une étiologie spécifique l'empoussiérage étant loin d'être constant.

II - SYMPTOMATOLOGIE

1 - Circonstances de découverte

La maladie peut être reconnue dans trois circonstances :

- ° à l'occasion d'un examen radiologique pulmonaire
- ° lors d'un épisode pulmonaire aigu
- ° apparition d'une dyspnée.

L'épisode pulmonaire aigu peut être une banale "grippe", une bronchite avec toux et expectoration, une infection type pneumonique, une petite hémoptysie, des douleurs thoraciques qui attirent l'attention sur l'appareil respiratoire.

Des cas de pneumopathies trainantes et récidivantes ont été signalées (29).

Les débuts suraigus sont rares, le pneumothorax inaugural est exceptionnel.

2 - Signes cliniques

Les signes cliniques n'ont rien de spécifique

* La *DYSPNEE* est le symptôme majeur.

Elle n'est cependant pas une manifestation précoce.

Elle s'est installée toujours très progressivement, affirmant ainsi le caractère lentement évolutif de la maladie.

Il s'agit d'une dyspnée d'effort ne s'exprimant tout d'abord que pour des efforts intenses puis plus modestes, pour devenir continue dans certaines formes sévères de la maladie pouvant interdire toute activité professionnelle, voire toute activité physique.

Elle s'accompagne souvent de toux, celle-ci est habituellement productive.

L'expectoration est de volume modéré, blanche, "gélatineuse" ou jaunâtre, rarement striée de sang.

Lorsque la dyspnée devient intense, la cyanose est possible et même l'hippocratisme digital.

En fait pendant longtemps la dyspnée est mineure et bien tolérée. Elle subit cependant des recrudescences lors des poussées infectieuses pulmonaires surajoutées.

* Les signes généraux sont nuls ou discrets : légère asthénie, petite perte de poids, fébricule rarement inquiétant pour le malade.

* L'examen physique est pauvre, dans quelques cas on a noté des râles humides ou une légère modification de la sonorité.

Le contraste entre cette symptomatologie clinique atténuée et l'étendue des images découvertes par l'examen radiologique pulmonaire constitue un élément d'orientation des plus sûrs en faveur d'un diagnostic de protéinose alvéolaire pulmonaire (3) (41).

3 - Evolution

L'évolution spontanée peut se faire dans trois sens :

§ Vers la *guérison* dans 20 % des cas avec disparition progressive des images radiologiques. La régression radiologique se fait alors de la périphérie vers le hile (51).

Les lésions régressent complètement ou partiellement.

Le délai est très variable de 25 mois à 4 ans environ.

§ Chez d'autres sujets *l'état est immuable* (30).

L'image radiologique persiste tandis que les troubles fonctionnels sont plus ou moins intenses selon les moments mais restent habituellement compatibles avec une activité professionnelle.

Cette évolution peut se prolonger ainsi pendant des années avec des rémissions et des périodes d'aggravation qui correspondraient à des infections intercurrentes répétées, le plus souvent à germes banaux.

§ Malheureusement l'évolution vers *la mort* est la plus fréquente (7) (45) (35) (26). Elle peut survenir de deux façons =

° en 2 à 4 ans dans un tableau d'insuffisance respiratoire progressive avec survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire, d'un cœur pulmonaire chronique puis défaillance cardiaque droite.

° le plus souvent la mort est hâtée par une complication infectieuse : bronchopneumonie à germes banaux ou infections moins courantes.

Parmi ces dernières il est possible de citer la mucormycose, l'aspergillose, la cryptococcose, et surtout la nocardiose (9).

On a même rapporté un cas de surinfection pulmonaire à *Proteus* et abcès cérébraux mortels (52).

Enfin, on peut voir des thromboses ou embolies artérielles pulmonaires (52).

III - ETUDE RADIOLOGIQUE

L'image radiologique la plus couramment décrite est faite d'*opacités nuageuses, diffuses, floconneuses*. Elles prédominent aux hiles, respectent les bases et les sommets. Elles sont symétriques, de densité modérée, homogènes. C'est un aspect assez semblable de celui que l'on peut observer au cours de l'oedème aigu pulmonaire (2) (26) (31).

Certains auteurs, dont DELARUE ont noté des opacités diffuses finement nodulaires, un peu granité. Au cours de l'évolution les opacités confluent, donnent des images de conglomération dense et même des plages de densification uniforme (15).

On note également des aspects de miliaire ou bigarrés (7) pouvant en imposer pour une sarcoïdose.

Très rarement les opacités sont unilatérales. (Un cas publié par OUDET).

Il n'y a ni image ganglionnaire, ni image pleurale.

Le pneumothorax spontané inaugural est rare.

L'image radiologique s'explique assez bien en fonction des données histologiques. En effet la protéinose est caractérisée par l'accumulation d'une substance amorphe plus ou moins grumeleuse dans les alvéoles du poumon, on comprend ainsi que les images observées consistent en ces opacités nuageuses. Egalement le squelette broncho-vasculaire du parenchyme qui représente radiologiquement l'essentiel du dessin parenchymateux n'étant pas concerné il n'y a pas de modification de sa distribution, en particulier pas de rétraction territoriale.

L'image des documents *tomographiques* précise certains caractères particulièrement intéressants, l'opacité principale la plage d'infiltration semble constituée d'opacités réparties de part et d'autre de l'axe bronchique. Les plages affectent volontiers une systématisation lobulaire respectant les régions scissurales et périscissurales.

L'évolution radiologique n'est pas uniforme. Le nettoyage peut être rapide, il est alors difficile de dire s'il est thérapeutique ou simplement spontané.

Dans d'autres cas l'image paraît constante pendant de longs mois puis s'étend tout à coup précipitant le malade dans une insuffisance respiratoire terminale (21).

Enfin il est des cas où l'évolution très atypique, évoque des infiltrats labiles disparaissant rapidement et spontanément, pour finalement venir se localiser dans un territoire donné (17).

L'aspect radiologique est donc déroutant et le diagnostic ne s'impose pas d'emblée. Le caractère inhabituel de l'image constitue finalement, associé à la banalité clinique et aux arguments biologiques que nous allons envisager un signe d'orientation positif pour le diagnostic.

IV - EXAMENS BIOLOGIQUES

Aucun test biologique ne permet de faire le diagnostic de protéinose alvéolaire de façon certaine.

1 - Dans le sang

Le nombre de globules rouges est normal. Les polyglobulies qui ont pu être rapportées sont généralement réactionnelles à l'insuffisance respiratoire hypoxémique.

Aucun cas d'anémie n'a été signalé.

La leucocytose avec polynucléose neutrophile inconstamment retrouvée, semble beaucoup plus en rapport avec un épisode de surinfection bronchique que liée à la protéinose elle-même.

Les anomalies lipidiques sont loin d'être constantes avec augmentation des lipides totaux, le cholestérol plasmatique étant normal. La fraction des β lipo-protéines peut être augmentée.

Les protides sanguins sont en général augmentés.

Cet accroissement étant avant tout le fait des globulines. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse ne sont pas déterminantes. Les diverses fractions peuvent être augmentées ; les α_2 globulines, en général sont le témoin d'une inflammation non spécifique, les γ globulines, les β_2 M globulines (43).

L'augmentation du taux de Lactico déshydrogénase serait peut être plus significatif et le témoin de poussées évolutives (39).

Les anomalies biologiques rarement constatées telles que l'hyperuricémie, l'hyperammoniémie, l'augmentation des corticostéroïdes sont liées à l'hypoxémie sévère et se rencontrent au cours de toutes les décompensations de broncho-pneumopathies chroniques ou fibroses pulmonaires évolutives.

2 - Dans l'expectoration (10)

Le matériel protéinacé est décelable dans les crachats sous forme de mottes ou d'amas arrondis assez caractéristiques.

Ce matériel granuleux est Periodic Acid Schiff positif, non mucicarminophile, riche en protéines. Des colorations spéciales (vert alcyan, bleu alcyan) permettent de différencier de façon plus ou moins certaine la protéinose d'autres affections où il existe des substances mucineuses (bronchopneumopathies chroniques).

Par immunoélectrophorèse on a mis en évidence une protéine anormale qui n'existe pas dans le sang.

Par chromatographie sur colonne on a pu montrer l'existence dans la fraction soluble de l'expectoration de glycoprotéines et de mucoïdes complexes révélés par le bleu alcyan et ses colorants par le Periodic Acid Schiff.

Cependant la majorité des auteurs reste très réservée sur ce point et pense que la chimie de l'expectoration revêt davantage un intérêt théorique que pratique.

3 - Cuti et Intradermoréaction à la tuberculine sont inchangées dans la protéinose.

4 - Histologie

Seul l'examen histologique pulmonaire permet d'établir le diagnostic de façon certaine. Il s'agit d'examen de pièces nécropsiques ou biopsiques.

La biopsie chirurgicale permet d'obtenir un matériel suffisamment volumineux et autorise des conclusions valables.

Elle doit être pratiquée sous anesthésie locale (méthode de KLASSEN). Les cas de mort après biopsie sont dûs vraisemblablement à l'anesthésie générale chez des malades présentant un degré plus ou moins important d'insuffisance respiratoire. Quant aux améliorations après biopsie il s'agit probablement de coïncidences (51, 12).

V - ETUDE FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE (30) (34)

Le retentissement sur la fonction respiratoire est variable mais associe habituellement :

- *un syndrome restrictif pur*

- *une hypoxémie notable* avec hypocapnie réactionnelle témoignant aussi bien d'une altération du rapport ventilation/perfusion que d'un trouble vrai de la diffusion alvéolaire.

1 - Ventilation

Le syndrome restrictif s'explique par la mise hors circuit d'un certain nombre d'alvéoles qui sont plus ou moins encombrées de matériel protéinacé et sont donc exclus des réserves mobilisables. De ce fait, le volume résiduel est soit normal (en cas de légère distension compensatrice des territoires pulmonaires voisins non atteints) soit abaissé.

Dans un syndrome restrictif on observe donc un abaissement à la fois de la Capacité Vitale, du Volume Résiduel et de la Capacité Totale alors que les débits sont normaux (VEMS et Tiffeneau, VMM).

2 - Les échanges profonds

Les alvéoles exclus de la ventilation restent longtemps irrigués. La protéinose alvéolaire introduit donc avant tout une inégalité de distribution des rapports Ventilation/Perfusion locaux, pouvant aller jusqu'au shunt anatomique.

L'hypoxémie artérielle entraînée par cet état de chose engendre une hyperventilation réactionnelle, génératrice elle-même d'hypocapnie et d'alcalose compensée ou non.

Cet aspect gazométrique a souvent été attribué d'une manière exclusive à l'existence d'un bloc alvéolo-capillaire ; c'est-à-dire à un trouble de la diffusion de type membrane.

En réalité, seule l'existence d'un gradient alvéolo-capillaire d'oxygène témoigne d'un trouble de la diffusion alors que l'hypoxémie-hypocapnie est commune aux troubles de la diffusion et aux inégalités du rapport ventilation-perfusion.

Cependant dans la protéinose il semble intervenir un trouble réel de la diffusion : l'accentuation importante de l'hypoxémie à l'effort, corrigée par l'inhalation d'oxygène, qui paraît fréquemment accompagner un trouble du transfert d'oxygène, pourrait être rapportée aux modifications de la barrière air-sang.

En effet les pneumocytes membraneux qui devraient constituer l'essentiel du versant aérien de la barrière air-sang ont été remplacés par des pneumocytes granuleux plus ou moins typiques qui ne présentent jamais l'activité de pinocytose si remarquable des premiers.

Mais, dans certaines observations, l'inhalation d'oxygène ne corrige que partiellement la désaturation oxyhémoglobinée, évoquant la possibilité d'un shunt physiologique (45), shunt expliqué par les lésions histologiques de la protéinose. En effet, les septa interalvéolaires sont respectés, il n'y a pas de lésions vasculaires, si bien que nombre d'alvéoles bourrées de substance protéinacée sont correctement perfusés alors qu'ils ne sont pas ventilés.

3 - Mécanique respiratoire

Des études ont été faites sur l'élastance et la compliance pulmonaire ainsi que sur la tension superficielle.

L'élastance désigne le rapport $\frac{\Delta P}{\Delta V}$ c'est-à-dire la variation de pression intrapulmonaire nécessaire pour faire varier le volume d'air inspiré d'une unité.

Le rapport inversé $\frac{\Delta V}{\Delta P}$ est la compliance.

Sur le poumon sain la compliance est égale à 0,22.

La compliance pulmonaire dépend des fibres élastiques du tissu pulmonaire et des tensions superficielles intra-alvéolaires (rôle du surfactant).

Le surfactant est un facteur tensio-actif capable de diminuer considérablement la tension superficielle entre le tissu pulmonaire, phase hydrique, et l'air, phase gazeuse, afin que l'énergie nécessaire à maintenir les alvéoles ouverts soit nettement diminuée. Ce surfactant est une macromolécule phospholipidique qui abaisse les chiffres de tension superficielle entre 5 et 15 dynes/cm.

Dans la protéinose alvéolaire on note une réduction de la compliance et une élévation de l'élastance parallèlement à une modification de la tension superficielle du poumon.

La tension superficielle minimum augmente et passe à 20-25 dynes/cm alors que la tension maximum ne varie guère.

Le facteur tensio-actif responsable de la tension superficielle ainsi que les témoins et résidus de la nécrose cellulaire sont des phospholipides.

CHAPITRE V

FORMES CLINIQUES PARTICULIERES

ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I - Forme chez l'enfant

2 - Formes cliniques et états frontières

a) - *Forme à extension pluriviscérale*

b) - *Formes associées :*

- association à une fibrose interstitielle
- association à la silicose
- association à la tuberculose
- association à des hémopathies

c) - *Protéïnose alvéolaire et pneumopathie desquamative de LIEBOW*

d) - *Affections alvéolaires diverses*

3 - Diagnostic différentiel

FORMES CLINIQUES PARTICULIERES ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I - FORME DE L'ENFANT (4) (13) (23) (28) (32) (48)

Tableau comparatif de l'affection chez l'adulte et chez l'enfant :

	A partir de 22 cas de protéïnose alvéolaire chez l'enfant :	Adulte
<i>Symptômes</i>	60 % toux 50 % dyspnée 50 % diarrhée 35 % vomissement 30 % fièvre	dyspnée toux (70 % productive) perte de poids faiblesse douleur thoracique hémoptysie
<i>Age</i>	< 1 an 65 % 25 % période néonatale	37,4 ans 30 à 50 ans
<i>Rapport</i> ♂/♀	2,1/1	1,8/1
<i>Race</i> : blanc noir	100 % 0 %	87 % 13 %
<i>Evolution</i>	maximum 2 ans de survie en moyenne < 1 an	40 % amélioration 22 % stable 7 % aggravation
<i>Mortalité</i>	100 %	30 %
<i>Infection associée</i>	78 % infection respiratoire	beaucoup d'infection respiratoire
<i>Signes</i>	cyanose 23 % hippocratisme 18 %	32 % 19 %

On constate comme chez l'adulte une prépondérance masculine.

Le début de la maladie est précoce, majorité des cas avant 4 ans.

La symptomatologie initiale est plus variable que chez l'adulte, avec 30 % de signes digestifs.

L'examen radiologique est comparable à celui de l'adulte et a le même argument diagnostic par le contraste qu'il existe avec la pauvreté de l'examen clinique.

Le bilan de la fonction respiratoire met également en évidence un syndrome restrictif (abaissement de CV, VR et CT).

Les tests biologiques sont pauvres : hyperleucocytose à polynucléose, l'augmentation de la Vitesse de Sédimentation sont un reflet de la surinfection.

L'étude des globulines plasmatiques n'apporte aucun renseignement dans les formes primitives, car dans 30 % des cas chez l'enfant il en va tout autrement.

En effet le terrain sur lequel provient la protéinose alvéolaire de l'enfant est souvent particulier :

Un déficit immunitaire est observé dans près de un cas sur deux

- alymphoplasie thymique probable ou certaine
- hypoplasie thymique
- déficit en immunoglobuline : 1 g A et 1 g G
ou 1 g G seul

Cependant beaucoup d'observations ne mentionnent pas les résultats de l'immunoélectrophorèse, ni de l'histologie du thymus.

Le diagnostic ne peut être affirmé que par l'anatomopathologie.

L'examen de l'expectoration oriente le diagnostic en décelant le matériel protéinacé sous forme de moules alvéolaires aux caractères bio-chimiques très particuliers.

C'est surtout ici aussi la biopsie pulmonaire qui apporte la certitude de la protéinose alvéolaire en montrant l'aspect histologique caractéristique mais elle n'a pas été effectuée sur la majorité des enfants.

L'évolution est grave. Elle est constamment fatale à l'inverse de chez l'adulte, accélérée par des épisodes de surinfection pulmonaire dans un délai de 15 jours à 2 ans.

II - FORMES CLINIQUES ET ETATS FRONTIERES

a) Forme à extension pluriviscérale (à propos d'un cas)

Il s'agit d'une protéinose alvéolaire à évolution suraigüe. L'anatomopathologie a montré la même substance Periodic Acid Schiff positive au niveau du foie, du myocarde, du rein, des ganglions axillaires et médiastinaux ainsi que dans la moëlle osseuse.

On ne sait s'il s'agit d'un cas de protéinose alvéolaire à extension particulière ou s'il s'agit d'une affection mitoyenne. C'est le seul cas connu et publié (31).

b) Formes associées

- association à une fibrose interstitielle

Elles offrent la particularité d'associer aux lésions spécifiques de protéinose alvéolaire une fibrose diffuse qui vient aggraver la scène clinique et assombrir le pronostic.

La fibrose représenterait le stade terminal de certaines formes de protéinose alvéolaire, les lésions alvéolaires typiques s'estompent alors que se développe une fibrose interstitielle, ce qui n'est pas la règle.

- association à la silicose

Les auteurs anglais ont décrit 4 cas de silicose aigüe rapidement mortelle chez des ouvriers polisseurs au sable. (8)

Ces affections pulmonaires avaient les caractères histologiques de la protéinose alvéolaire.

L'examen microscopique à l'autopsie montrait outre une fibrose interstitielle diffuse et une infiltration cellulaire un bourrage alvéolaire par une substance protéique Periodic Acid Schiff positive, comparable à celle de la Protéine Alvéolaire.

Expérimentalement de telles conditions ont été réalisées chez le rat (14).

- association à des hémopathies (6) (15) (23) (27)

Il a été relevé 13 cas sur 132 cas d'adulte :

- 3 leucémies myéloïdes
- 1 leucémie aigüe myélomonocytaire avec hypoplasie médullaire.
- 2 hypoplasie granuleuse
- 1 thrombocytémie
- 1 foyer d'hématopoïèse hétérotopique splénoganglionnaire

- 1 leucémie lymphoïde
- 1 gammapathie monoclonale Ig G
avec plasmocytose médullaire
- 1 maladie de WALDENSTRÖM

L'association est trop fréquente pour être un hasard. La pneumopathie peut précéder l'hémopathie mais en général c'est l'inverse, rarement les deux ensemble. Les évolutions sont indépendantes. Le pronostic est dominé par la protéinose alvéolaire.

Cette association pourrait s'expliquer par l'atteinte des processus de nettoyage habituel des alvéoles assuré par des cellules macrophagiques monocytaires venant à la fois du revêtement alvéolaire et du sang circulant.

Egalement il pourrait y avoir passage intra-alvéolaire de protéines anormales circulantes à un moment où le taux devient très important dans l'organisme.

La protéinose alvéolaire pourrait aussi venir d'une diminution des capacités d'épuration pulmonaire. La responsabilité en serait une diminution de l'activité phagocytaire des leucocytes et des macrophages alvéolaires.

Cependant il n'y a pas de parallélisme avec le taux des leucocytes et si l'activité phagocytaire des polynucléaires est diminuée dans la leucémie myéloïde chronique, elle est conservée dans la leucémie myélomonocytaire et augmentée dans les myélodysplasies.

La fréquence des infections associées (nocardiose, aspergillose, candidose) évoque moins une hypoactivité phagocytaire qu'une carence immunitaire en rapport avec l'hémopathie et surtout les traitements (corticoïdes et chimiothérapie).

A la différence de l'enfant, un déficit immunitaire ne semble pas avoir été signalé en dehors de toute hémopathie.

a) Protéinose alvéolaire et pneumopathie interstitielle desquamative de LIEBOW (5)

LIEBOW qui a contribué à reconnaître la pneumopathie interstitielle desquamative et la protéinose alvéolaire pulmonaire a souligné que ces deux entités bien distinctes ont de grandes ressemblances.

La pneumopathie interstitielle desquamative se caractérise par une prolifération de cellules de type II, et desquamées dans l'alvéole sans nécrose, sans association à du matériel Periodic Acid Schiff positif.

Les septa sont normaux ou peu épaissis, mastocytes et plasmocytes sont plus abondants que normalement et une réaction fibroblastique et réticulique, peu importante est présente par endroits.

On note également une certaine prolifération léiomyomateuse et une congestion capillaire.

On a essayé de montrer que ces 2 maladies représentaient différents stades d'une seule maladie provoquée par sensibilisation à un agent inconnu.

Des travaux chez le Rat exposé à une concentration très élevée de poussière de quartz développent une protéinose alvéolaire associée à des foyers de pneumonite desquamative (14).

Chez le lapin des injections intraveineuses d'adjuvant de FREUND donnent dans le poumon des lésions juxtaposées de ces 2 maladies. Avec 2 intraveineuses à 2 ou 4 semaines d'intervalle les lésions de protéinose deviennent plus importantes. Une sensibilisation préalable au même antigène favorise ces troubles pseudo protéinose alvéolaire. L'adjuvant complet est capable de produire une sensibilisation.

Chez l'homme il a été prouvé microscopiquement que dans la silicose aiguë un tableau histologique ressemblant à la pneumopathie interstitielle desquamative pouvait précéder une protéinose alvéolaire.

Chez un enfant une biopsie pulmonaire montrant un aspect de pneumopathie interstitielle desquamative, après 2 mois de traitement par corticoïdes, un prélèvement post mortem montre une protéinose alvéolaire typique (5).

Il se peut que la protéinose alvéolaire et la pneumopathie interstitielle aient une même pathogénèse sans savoir si l'étiologie est aussi la même.

Protéinose et pneumopathie de LIEBOW peuvent coexister chez un même individu ou l'une peut prédisposer à l'autre.

Aussi bien dans la pneumopathie interstitielle que dans la protéinose alvéolaire les patients ont reçu de l'oxygène et il semble expérimentalement que l'oxygène favorise la prolifération de cellules II mais les preuves sont insuffisantes.

Un autre stimulus à la prolifération de cellules II serait les corticoïdes. Les cellules alvéolaires libres dans la pneumopathie provoquée par l'adjuvant sont presque exclusivement des macrophages stimulés. Cellules type II et macrophages alvéolaires seraient des entités distinctes répondant différemment aux corticoïdes.

L'absence de produit Periodic Acid Schiff positif dans la pneumopathie interstitielle serait dû au fait que les débris nécrotiques donnent ce matériel intra-alvéolaire et que le mécanisme pour déplacer ces cellules alvéolaires desquamées n'est pas aussi efficace que dans la protéinose alvéolaire.

En fait les expériences de la pneumopathie interstitielle et de la protéinose alvéolaire faites sur les animaux essentiellement ne peuvent être des répliques exactes des maladies humaines.

Il semble cependant qu'une sensibilisation préalable soit un facteur dominant dans leur déclenchement.

d) Affections alvéolaires diverses

- *Microlithiase alvéolaire, maladie des corps amylacés et protéinose* (49)

Ce serait des variantes d'un même processus pathologique (lyse d'éléments cellulaires, et dépôt de substances complexes). En réalité les caractères tinctoriaux et les réactions histo-chimiques sont différents pour la substance

protéïnacée et les mucoprotéïnes des corps amylacés et des microlithes.

De plus certains aspects cliniques les opposent, caractère familial de la microlithiase alvéolaire, apparition, sans traduction clinique ou radiologique propre, des corps amylacés au cours d'affection au long cours (dilatation des bronches, tuberculose).

- *Pneumonie à pneumocystis Carinii* (44)

Cette pneumonie souvent fatale s'observe surtout chez des sujets à résistance affaiblie. Il semble que l'agent en soit un protozoaire. Dans un mélange de congglomérats écumeux on trouve un matériel protéïnaeux Periodic Acid Schiff positif, des macrophages des cellules alvéolaires, des débris cellulaires, de la fibrine polymérisée, une infiltration plasmocytaire. Le diagnostic se fait sans biopsie pulmonaire par la mise en évidence de kystes de protozoaires dans les sécrétions bronchiques.

- *La maladie des membranes hyalines*

Elle serait due à un phénomène de cytolysé analogue à la protéïnose alvéolaire avec altération du revêtement alvéolaire et accumulation dans l'alvéole d'un matériel peu différent (exudat protéïque, fibrine, débris nécrotique) qui a la même action sur la tension superficielle.

L'origine du matériel alvéolaire de la maladie des membranes hyalines est plasmatique - hypothèse évoquée également pour la protéïnose alvéolaire.

III - *DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL*

Le diagnostic de Protéïnose alvéolaire est difficile car le seul argument décisif est donné par l'étude histopathologique.

En l'absence de cette donnée, toutes les causes d'infiltrats pulmonaires chroniques peuvent être évoquées.

- *La tuberculose pulmonaire* est facilement éliminée sur les données cliniques et bactériologiques.

- *La sarcoïdose* peut être évoquée. Au stade II de la sarcoïdose on note des images bigarrées, nodulo-infiltratives et réticulaires comparables avec certaines formes de protéïnose alvéolaire. Cuti et intra dermo réactions à la tuberculine ne sont pas modifiées dans la protéïnose.

- *Les pneumopathies professionnelles*, telles que silicose, Berryliose sont facilement éliminées par l'interrogation des antécédents professionnels.

- La discussion avec un *cancer alvéolaire* est autorisée.

Mais la négativité de l'examen somatique général et la lenteur d'évolution s'accordent mal avec un processus cancéreux.

- Nous venons de voir les relations très étroites qui existent entre la protéinose alvéolaire et la *pneumopathie desquamative* de LIEBOW.

- La *pneumopathie à Pneumocystis Carinii* également étudiée précédemment se diagnostique par la mise en évidence de kystes de protozoaires dans les sécrétions bronchiques.

- Enfin, on peut évoquer le *syndrome d'HAMMAM-RICH*. Il s'agit d'une fibrose pulmonaire interstitielle diffuse idiopathique avec présence d'adénopathies, évoluant sur un mode aigu, mortelle en quelques mois.

CHAPITRE VI

HYPOTHESES ETIO-PATHOGENIQUES

I . Origine infectieuse

II . Origine toxique et immunitaire

III . Passage de protéines solubles dans l'alvéole

IV . Débris cellulaires dans l'alvéole

- accumulation
- mauvaise élimination (rôle éventuel du surfactant)
- trouble de la fonction macrophagique

V . Déficit en lipase

CHAPITRE VI

HYPOTHESES ETIO-PATHOGENIQUES

I . Origine infectieuse

II . Origine toxique et immunitaire

III . Passage de protéines solubles dans l'alvéole

IV . Débris cellulaires dans l'alvéole

- accumulation
- mauvaise élimination (rôle éventuel du surfactant)
- trouble de la fonction macrophagique

V . Déficit en lipase

HYPOTHESES ETIO-PATHOGENIQUES

Sur le plan étiologique, aucun facteur incriminé ne peut être retenu avec certitude comme élément diagnostic. Les hypothèses sont nombreuses :

I - ORIGINE INFECTIEUSE

On a voulu tout d'abord rapporter la protéinose alvéolaire à une origine virale, microbienne ou fongique, toutes les tentatives de culture ont jusqu'à présent échoué.

Le rôle éventuel du *Pneumocystis Carinii* a été signalé dans plusieurs observations (44). Certains auteurs ont noté une réaction de fixation du complément avec un antigène préparé à partir de *Pneumocystis Carinii*. Ce n'est pas convaincant, une antibiothérapie à large spectre pouvant en favoriser le développement. Dans la pneumonie à *Pneumocystis Carinii* les lumières alvéolaires sont comblées par une substance protéinacée très éosinophile et par de nombreuses cellules desquamées.

Les caractères permettant de la différencier de la protéinose alvéolaire sont l'infiltration plasmocytaire interstitielle et la mise en évidence de Kystes de protozoaires par coloration spéciale (Gram-Weigert, Gomori-Crocott) dans les sécrétions bronchiques.

II - ORIGINE TOXIQUE ET IMMUNITAIRE

Le rôle de substance toxique a également été retenu, émanations de peinture, gaz toxique, insecticides ont été tour à tour incriminés. Il y aurait une réaction immunitaire par mécanisme de défense à l'égard de ces substances nocives.

On a également considéré le rôle possible des poussières et notamment de la *silice*.

Des travaux anglo-saxons plaident en faveur de cette hypothèse (8). Des cas de maladies pulmonaires rapidement mortelles caractéristiques d'une silicose aiguë ont été publiés, tout en ayant les caractéristiques histologiques uniformes de la protéinose alvéolaire.

L'autopsie de ces cas montrait une fibrose interstitielle et une pneumonie avec quelques petits nodules silicotiques. La présence de matériel protéinique remplissant les espaces alvéolaires, Periodic Acid Schiff positive imitait de près les modifications histologiques de protéinose alvéolaire. Des réponses similaires ont été observées chez des animaux expérimentés exposés à des concentrations élevées de poussière de quartz (14).

Il semble que la source probable d'une grande partie du matériel protéinacé soit des macrophages desquamés et que la pathogénèse de la réaction observée chez les animaux consiste en 2 troubles :

- ° production excessive de macrophages alvéolaires.
- ° insuffisance du mécanisme d'élimination alvéolaire.

Si l'on admet que ces éléments antigéniques étrangers ont rompu l'équilibre des mécanismes immunitaires locaux et généraux de défense, il faut remarquer qu'un processus exagéré d'immunisation se caractérise par la stimulation d'une fonction au lieu de son inhibition.

L'élément initial en cause serait l'existence d'antigènes en excès classiques ou dégradés et la cellule cible serait le pneumocyte type II. C'est pourquoi l'étude dans ces affections des IgA sécrétoires est importante afin de vérifier leur pouvoir fonctionnel et l'existence éventuelle d'anticorps cytotoxiques d'autant plus que quelques déficiences ont été constatées dans ce domaine et notamment chez l'enfant.

Par ailleurs un phénomène d'auto-immunisation pourrait déclencher la maladie. Ce fut le problème soulevé à la suite de la découverte d'un arc de précipitation au niveau des globulines lorsque le poumon et le sang du même malade sont mis en contact en immuno-électrophorèse (30).

Cependant cette hypothèse est peu probable car on n'a pas mis en évidence d'antigène masqué, d'antigène personnel dégradé, d'auto-antigène exclu, d'auto-antigénicité croisée.

III - PASSAGE DE PROTEINES SOLUBLES DANS L'ALVEOLE

Ce passage se ferait à travers la barrière air-sang modifiée. En effet la perméabilité est augmentée puisqu'on retrouve dans les alvéoles et les capillaires, les mêmes éléments baignés de sérum avec de la fibrine.

Ces modifications apparaissent surtout à la périphérie du foyer de protéinose. Cependant la stase veineuse, des modifications de la circulation pulmonaire ont des effets analogues sur l'endothélium capillaire. On a signalé des modifications du protéinogramme qui n'ont rien de spécifique.

IV - DEBRIS CELLULAIRE DANS L'ALVEOLE

° *L'accumulation des débris cellulaires* et de cellules entières plus ou moins nécrosées caractérise la protéinose alvéolaire.

Il a été prouvé que les débris endo-alvéolaires proviennent de la desquamation des cellules du revêtement alvéolaire avec nécrose consécutive. Le revêtement alvéolaire fait l'objet d'une desquamation et d'une régénération permanente.

La régénération est le fait de cellules non différenciées susceptibles d'être éliminées telles quelles dans l'alvéole ou capables de se transformer en pneumocytes granuleux plus ou moins typiques.

La fréquence des remaniements cytoplasmiques présentés par les cellules de régénération et les pneumocytes granuleux "mûrs" ainsi que la rareté des pneumocytes, indiquent que les conditions de milieu sont aussi défavorables pour la maturation cellulaire que pour le maintien d'un métabolisme cellulaire normal. La rareté des macrophages typiques et l'absence de pinocytose dans les quelques pneumocytes membraneux persistants va dans le même sens.

° *Un trouble de l'évacuation* pourrait entraîner cet encombrement alvéolaire :

Un mauvais fonctionnement de la jonction bronchiolo-alvéolaire n'a pas été prouvé. Par ailleurs le trouble de l'évacuation serait aggravé ou entraîné par des débris phospholipidiques.

En effet comme nous l'avons vu le matériel protéinacé de la protéinose alvéolaire est un mélange de mucus, de protéines et de lipides parmi lesquels une forte proportion de phospholipides.

Les mêmes substances entrent dans la composition du surfactant ou facteur anti-atélectasique. Dès lors une hyperproduction de surfactant par les pneumocytes II dans la protéinose alvéolaire apparaît très probable (50) (34).

La tension superficielle minimum est augmentée dans la protéinose alvéolaire alors que la tension superficielle maximum varie peu. Une modification aussi sélective ne peut correspondre à une hyper production de surfactant normal. Soit le surfactant élaboré par les pneumocytes granuleux en nombre augmenté n'est pas normal soit des substances présentes dans l'alvéole neutralisent son action. La première hypothèse n'a pas été retenue.

Maïs les débris cellulaires nécrotiques dans les alvéoles sont constitués de nécrose cellulaire et de phospholipides dont la tension superficielle est connue.

Ce serait donc les produits de dégradation cellulaire qui neutraliseraient le surfactant normal et modifieraient la tension superficielle. En fait des études récentes ont montré que le produit de lavage bronchique ne possède aucune action sur la tension superficielle.

Il semble que la maladie soit auto-entretendue : l'encombrement intra alvéolaire entraîne l'hypoxie du revêtement alvéolaire et les dégénérescences cellulaires locales. Elles provoquent à leur tour la nécrose et la desquamation des cellules restées en place ce qui contribue à augmenter l'hypoxie.

° *Troubles de la fonction macrophagique*

La cause de la stase alvéolaire est encore inconnue. Il pourrait s'agir d'un trouble de la fonction macrophagique, les monocytes circulants transmettant aux macrophages alvéolaires un déficit enzymatique X. Les formes de l'enfant avec déficit immunitaire vont dans ce sens.

Inversement, la stagnation dans l'alvéole des produits de desquamation résulterait de la production excessive de macrophage et de débris au point de dépasser les possibilités normales d'évacuation.

V - DEFICIT EN LIPASE

On a aussi évoqué la possibilité d'un déficit en lipase suggéré par l'action parfois favorable de l'héparine activatrice de celle-ci. Mais ceci n'a pu être confirmé par des dosages (46).

Il n'est donc pas possible de trancher actuellement entre les diverses théories étiopathogéniques. On peut dire seulement que la lésion de protéinose est un type réactionnel particulier apparaissant en réponse à une variété d'agents plus ou moins spécifiques.

Toutefois il serait presque possible qu'il existe deux types de protéinose :

- les formes primitives, touchant essentiellement l'adulte
- les formes secondaires à un déficit immunitaire touchant surtout l'enfant.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

- I . Iodure de Potassium
- II . Héparine
- III . Corticoïdes
- IV . Aérosols
- V . Lavage pulmonaire segmentaire
- VI . Lavage pulmonaire massif
- VII . Antibiotiques

T R A I T E M E N T

Il reste décevant.

La pathogénie demeurant inconnue, il n'y a pas de traitement spécifique.

Aucun moyen d'action n'existant actuellement sur le pouvoir de régénération du revêtement alvéolaire, le but à atteindre est la libération des alvéoles de la substance protéinacée.

Les résultats s'apprécient sur l'évolution de l'état clinique, de la fonction respiratoire et sur les clichés radiographiques successifs. En fait ces résultats sont diversement appréciés d'autant plus que ces différentes thérapeutiques sont utilisées sur un petit nombre de cas (28) (37) (38).

I - IODURE DE POTASSIUM

Il a été utilisé aux U.S.A. mais les échecs répétés (intolérance) ont incité les auteurs à prescrire d'autres drogues.

II - LES ANTICOAGULANTS (héparine) ont été essayés.

L'amélioration a été nulle dans certains cas. On les a utilisés en association au régime pauvre en graisse chez des sujets présentant une hypercholestérolémie.

III - LES CORTICOIDES

Ils ont apporté quelques cas favorables. Le plus souvent ils sont sans action mais surtout ils facilitent la surinfection. On ne les utilise donc plus.

IV - AEROSOLS DIVERS

Des aérosols aux enzymes protéolytiques, la trypsine, la streptokinase, streptodornase, l' α chymotrypsine, ont été utilisés avec des résultats très variables, plutôt favorables s'ils sont administrés sous pression positive intermittente.

L'administration de Streptokinase se fait sous forme d'aérosol à raison de 125 000 à 150 000 unités dans 5 ml d'eau.

V - LAVAGE PULMONAIRE SEGMENTAIRE

On pratique des lavages bronchiques par catéter endotrachéal et bronchique par voie transcutanée.

Il est laissé en place plusieurs jours et permet l'introduction de médications fluidifiantes d'acétyl-cystéine.

Certains ont administré de l'héparine pendant 5 jours, toutes les 6 h. Le malade est soumis à 15 min. de perfusion d'une solution saline d'héparine (100 mg dans 100 ml de sérum physiologique-).

Les réactions sont souvent brutales avec des douleurs rétro-sternales, sueur, température, toux productive et expectoration jaunâtre.

VI - LE TRAITEMENT LE PLUS EFFICACE SEMBLE ETRE LE LAVAGE PULMONAIRE MASSIF

- Méthode

Le lavage s'effectue avec une solution saline à 9 ‰ à 37° plus de l'héparine, avec ou sans acétylcystéine.

Parce que l'activité mucolytique de l'acétylcystéine est augmentée par un pH alcalin, la solution est tamponnée à un pH de 8,6 par addition de 75 ml de bicarbonate de Sodium mélangée à chaque 900 ml de solution.

Par cette méthode un poumon entier est lavé. Le lavage est accompli par séparation de la ventilation d'un poumon avec une sonde de CARLENS. A maintes reprises on remplit un poumon avec la solution irrigante tandis que l'autre respire de l'Oxygène à 100 %.

On infuse 1,5 l de solution que l'on récupère par siphonnage, opération renouvelée 4 à 10 fois jusqu'à obtention d'un liquide clair.

Des signes cliniques, radiologiques et physiologiques font la preuve d'une mobilisation de matériel alvéolaire grâce à cette méthode.

- Les AVANTAGES de cette méthode sont les suivants :

En 30 minutes plus de matériel alvéolaire peut être remué par irrigation massive que pendant trois semaines d'inondation segmentaire.

Il est possible d'irriguer les deux poumons dans une période d'une semaine, 72 h de repos entre les lavages est suffisant. Paradoxalement quand l'hypoxie est sévère, le lavage pulmonaire est possible alors que l'irrigation segmentaire ne l'est pas. L'oxygénation systémique peut être mieux contrôlée pendant le lavage pulmonaire, il demande moins d'effort et de coopération de la part du sujet que l'irrigation segmentaire.

Le tube de bronchospirométrie est placé sous anesthésie locale pharyngée, le remplissage et la vidange passive du poumon est beaucoup moins agressif que la toux et les expectorations répétées.

L'héparine et l'acétylcystéine ont été ajoutées sans savoir si leur contribution spécifique à la mobilisation du contenu alvéolaire est certaine. Les résultats furent identiques si l'héparine est seule ou l'acétylcystéine seule.

- *L'INDICATION* des lavages doit être pesée et réservée aux formes graves, ne régressant pas et entraînant une bronchorrhée importante avec un retentissement fonctionnel grave.

Les lavages ne sont pas utilisés chez l'enfant.

- *Les RESULTATS*

En respectant ces critères dans l'indication des lavages pulmonaires massifs, RAMIREZ en 1971 rapporte 6 cas améliorés par cette thérapeutique. Dans chaque cas il a constaté une nette amélioration des possibilités physiques du sujet, une résorption plus ou moins rapide des infiltrats radiologiques et une augmentation de la pression artérielle en oxygène. Dans trois cas la rémission s'accompagnait d'une baisse de la lacticodéshydrogénase.

RAMIREZ ne rapporte que des observations ayant favorablement répondu aux lavages. Il souligne bien qu'il les réserve dans la protéinose alvéolaire accompagnée d'hypoxémie sévère, de réaction fébrile avec bronchorrhée importante, avant même les aérosols.

On ne connaît pas le devenir lointain de ces malades. Mais le traitement par lavage n'ayant rien d'étiologique, l'évolution de l'affection doit être peu modifiée après une période d'amélioration due uniquement à l'évacuation du matériel alvéolaire par un moyen mécanique.

- On note des *INCIDENTS*, tels que fuite d'eau de l'autre côté, atelectasie, hypotension artérielle, au remplissage, toux, température secondaire hémorragie.

VII - ANTIBIOTIQUES

Ils n'ont pas d'influence sur la protéinose mais agissent sur les surinfections. Il semble préférable de mettre ces malades sous antibiotiques pour retarder la surinfection constante en fin d'évolution et responsable de la majorité des décès de l'adulte.

Les règles d'utilisation des antibiotiques doivent être respectées (dose, durée suffisante).

C O N C L U S I O N S

Ce travail rappelle le cas de la deuxième observation française de Protéïnose alvéolaire pulmonaire rapportée par BRUN, PERRIN-FAYOLLE, TOMMASI QUENTIN et POZZETO.

Elle fut la première avec étude anatomo-clinique après autopsie.

Il s'est agi d'une forme du vieillard, évoluant vers la mort, dans un tableau de coeur pulmonaire aigu, trois ans après le début d'une pneumopathie dyspnéïsante.

La biopsie a permis le diagnostic en révélant la substance Periodic Acid Schiff positive intra-alvéolaire.

La particularité de cette observation est d'associer aux lésions spécifiques de Protéïnose alvéolaire une sclérose interstitielle qui aggrave la scène clinique et le pronostic.

Cette sclérose apparaîtrait au stade terminal de la maladie alors que les lésions alvéolaires s'estomperaient.

Ce fut l'occasion pour nous, par une revue de la littérature récente, de faire le point sur l'état actuel de cette question.

Nous avons pu constater que depuis 1958, date des premières publications, de nombreux autres cas de cette affection ont été décrits (200 environ chez l'adulte, 30 chez l'enfant). Quelques faits nouveaux sont apparus dans la connaissance de la maladie.

Nous signalons l'*étude ultra structurale*.

Elle a eu l'intérêt majeur de montrer que les cellules hyperplasiques desquamant en grande abondance dans la lumière alvéolaire sont des pneumocytes granuleux type II ou cellules à inclusions phospholipidiques. Elles sont considérées actuellement comme responsables de la production de surfactant.

La microscopie électronique a permis également de rapprocher la protéïnose alvéolaire de la pneumopathie interstitielle desquamative de LIEBOW.

Certains en font même deux stades différents d'une même maladie.

Aucune certitude existe sur l'origine et les mécanismes de la maladie.

Par contre, de nombreuses hypothèses ont été présentées: toxique, infectieuse, immunitaire, auto-immunitaire, passage de protéines solubles dans l'alvéole, accumulation de débris cellulaires, rôle du surfactant, trouble macrophagique.

Aucune n'a été retenue pour l'instant.

Cependant, l'association fréquente à une protéinose alvéolaire de divers états : fibrose, silicose, tuberculose, hémopathie, suggère que cette affection représente une modalité réactionnelle à des agressions diverses et non une maladie autonome.

Il est important de noter que près de 30 % des observations chez l'enfant relatent un déficit immunitaire.

Au point de vue thérapeutique, seuls de grands lavages avec une sonde de Carlens semblent capables d'extraire la matière protéinacée des alvéoles.

Le résultat est d'autant plus difficile à juger que dans plus de la moitié des cas, l'état reste stationnaire ou évolue spontanément de façon favorable.

Vu, le Directeur de l'UER Sud-Ouest,
Professeur J.M. ROBERT

Le Président de la Thèse,
Professeur J. BRUN

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 20 avril 1976

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales,
Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AKOUN G. - DEPIERRE - AKOUN J.
La protéinose alvéolaire pulmonaire
Journal des Agrégés, 1971, 4, 145-156.
- 2 - BALA - SNIDAL
Pulmonary alveolar proteinosis. A case report and a review of the literature
Diseases Chest, 1966, 49, 643-652.
- 3 - BASSET G.
Protéinose alvéolaire pulmonaire.
Le poumon et le Coeur, 1962, 18, 167
- 4 - BEAL - NEZELOF - MEYER - PAUPE - VIALATTE
Protéinose alvéolaire. A propos d'un cas mortel chez un enfant de 3 ans.
Annales de Pédiatrie, 1974, 21, 2, 127-130.
- 5 - BHAGWAT A.G. - WENTWORTH P et CONEN P.E.
Observations on the relationship of desquamative interstitial pneumonia
and pulmonary alveolar proteinosis in childhood : a pathologic and experi-
mental study.
Chest. 1970, 58, 4, 326
- 6 - BOUSSER - ZITTOUN - SIGUIER - GODEAU
Leucémie myéloïde monocyttaire et protéinose alvéolaire
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1973, 49, 507-511.
- 7 - BRUN - PERRIN-FAYOLLE - TOMMASI - QUENTIN - POZZETTO
Protéinose alvéolaire mortelle associée à une fibrose pulmonaire
Revue lyonnaise de Médecine, 1962, II, 491.
- 8 - BUECHNER H.A. et ANSARI A.
Acute silico-proteinosis.
Chest, 1969, 55, 274
- 9 - BURBANK B. and MORRIONE T.G. and CUTLER S.S.
Pulmonary alveolar proteinosis and nocardiose
American Journal of medicine, 1960, 28, 1002.
- 10- CARLSON D.J. and MASON E.W.
Pulmonary alveolar proteinosis : Diagnosis of probable case by examination
of sputum.
American Journal of clinical Pathology, 1960, 33, 48.

- 11 - CARRE - DUFRANC - MOREAU
Protéïnose alvéolaire et états frontières
Le Poumon et le Coeur, 1974, XXX, 2, 127
- 12 - CHARPIN - PAYAN
La protéïnose alvéolaire : A propos de 2 nouvelles observations.
Poumon et Coeur, 1966, 22, 911-924
- 13 - COLON AR. - ROBERT D.L. - STEPHEN D.M. - O'CONNEL E.F.
Childhood pulmonary alveolar proteinosis
American Journal Diseases Childhood, 1971, 121, 481
- 14 - CORRIN B. end KING E.
Pathogénèse de la protéïnose alvéolaire pulmonaire expérimentale.
Thorax, 1970, 25, 230-236
- 15 - DELARUE - DEPIERRE - ABELANET - GANTER - CHOMETTE - N'GUYEN NGOC
Protéïnose alvéolaire du Poumon
Presse médicale, 1962, 70, 2735-2738.
- 16 - DELARUE - GANTER - ABELANET
Protéïnose alvéolaire primitive
Annales d'anatomo-pathologie, 1962, 7, 157
- 17 - DEPIERRE R. - ABELANET R. - GANTER P. - CHOMETTE G. et DELARUE J.
Protéïnose alvéolaire pulmonaire : observation clinique constatations
histologiques et histochimiques.
Journal français de médecine et chirurgie thoracique, 1962, 16, 447
- 18 - DIVERTIE - BROWN - HARRISSON
Pulmonary alveolar proteinosis. Two cases. Studies by electron Microscopy
American Journal of Medicine, 1966, 40, 351-359
- 19 - FARRIAUX J.P. - BREYNAERT R. - DUPONT A.
La protéïnose alvéolaire.
Pédiatrie, 1970, 25, 2, 199-208
- 20 - GAENSLER - MARIS - ROBIN
Entretien de Nancy
Le poumon, 1960, 16, 1095.
- 21 - GRALL - LAROQUE - HARDEL - PERSONNE
Protéïnose alvéolaire pulmonaire (à propos d'une observation)
Journal Français de Médecine et de Chirurgie Thoracique 1967, 21, 233-244
- 22 - HARRISON - DIVERTIE - OLSEN
Pulmonary alveolar protéïnosis.
Journal of the American Medical Association, 1960, 173, 327
- 23 - JEAN - NEZELOF - BONNET - MEYLAN
Protéïnose alvéolaire et inclusions cytomégaliqes pulmonaires au cours
de l'alymphoplasie thymique.
Archives françaises de Pédiatrie, 1968, 25, 1009.
- 24 - KOURILSKY - BEAUREGARD
Nouvelle observation de protéïnose alvéolaire.
Société Médicale de Paris, 1963, 114, 10, 835-852

- 25 - LAPLANE - FONTAINE - FESSARD - ETIENNE
La protéinose alvéolaire de l'enfant.
Presse Médicale, 1968, 76, 1857
- 26 - LARSON - GORDINIER
Pulmonary alveolar proteinosis, report of 6 cases, review of the
litterature and formulation of a new theory
Annales Intern. Medicine, 1965, 62, 292-312
- 27 - LOIRE - MEUNIER - TOLOT - LENGLET
Faits cliniques : maladie de Waldenström avec protéinose alvéolaire
pulmonaire terminale.
Lyon Médical, 1971, 226, 319-323.
- 28 - MAZYCK et Collaborateurs.
Pulmonary lavage for childhood in alveolar proteinosis
Journal de Pédiatrie, 1972, 80, 839
- 29 - MENDENHALL - SOLU - EASON
Pulmonary alveolar proteinosis.
The American Review of Respiratory Diseases, 1961, 6, 867
- 30 - MIECH - STOEGBNER - MEUNIER - CARUS - MAIER - WITZ
La protéinose alvéolaire : 2 observations avec étude ultrastructurale.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1969, 9, 576
- 31 - MORETTI - LEGER - STAEFFEN
Forme suffocante aigüe de protéinose alvéolaire à extension
pluriviscérale.
Presse médicale, 1964, 72, 1848-1854
- 32 - NEIMANN N. - RAUBER G. - DUPREZ A.
Protéinose alvéolaire pulmonaire chez un nourrisson de un an.
Archives d'anatomie pathologique, 1964, 12, 231
- 33 - OUDET - ROEGEL - DELAGE - MARTIN
La protéinose alvéolaire pulmonaire. A propos d'un cas vérifié par biopsie
pulmonaire.
Journal Français de Médecine et de Chirurgie Thoracique 1962, 16, 825-840.
- 34 - PARIENTE R.
Surfactant pulmonaire (Notions physiologiques et physiopathologiques
actuelles).
Presse Médicale, 1969, 77, 50, 1871-1872
- 35 - PAYSEUR - KONWALER - HYDE
Pulmonary alveolar proteinosis : a progressive diffuse fatal pulmonary
disease.
American review of tuberculosis, 1961, 78, 906
- 36 - PORIN - DROSDOWSKY - Mme KOPP
La protéinose alvéolaire.
Journal de médecine de Caen, 1970, 5, 1, 39-51
- 37 - RAMIREZ R.J.
Pulmonary alveolar proteinosis : Treatement by massive broncho pulmonary
lavage.
Archives of internal medicine, 1967, 119, 2, 147.

- 38 - RAMIREZ R.J.
Alveolar Proteinosis : Importance of pulmonar lavage
American Review Respiratory Diseases, 1971, 103, 666.
- 39 - RAMIREZ R.J. - HARLANT
Pulmonary alveolar proteinosis : Natur and origin of alveolar lipid
American Journal of Medicine, 1968, 45, 4, 502-512
- 40 - RAMIREZ R.J.
Pulmonary alveolar proteinosis - Treatement in a case complicated
by tuberculosis.
American Review of Respiratory Diseases, 1967, 95, 3, 491-495
- 41 - ROSEN - CASTELMAN - LIEBOW
Protéinoase alvéolaire pulmonaire
New England Journal of Medicine, 1958, 258, 1123
- 42 - ROSEN S.H.
Pulmonary alveolar proteinosis
Armed Forces Medicine Journal, 1960, 8, 1507
- 43 - SCHIPMAN - OPPERMAN - PAGEAULT - NOIR
Protéinoase alvéolaire
Annales de Médecine de Nancy, 1974, 13, 563-572
- 44 - SUA O NAN HUANG et KENNETH
Infections par Pneumocystis Carinii : étude cytologique, histologique
et électronique.
Américan Review of Respiratory Diseases, 1970, 102, 623
- 45 - SONNEVILLE - BENATRE GAUTIER - LAMISSE
Protéinoase alvéolaire à propos d'un cas
Poumon et coeur, 1975, 31, 2, 189
- 46 - STANSIFER - BOURGEOIS
Pulmonary alveolar proteinosis, histochemical observation
American Journal of Clinical Pathology, 1965, 44, 538
- 47 - STOE BNER - MIECH - LEFAKIS - MAIER
Ultrastructure du poumon dans la protéinoase alvéolaire
A propos de deux cas.
Annales d'Anatomie-pathologique, 1967, 12, 287
- 48 - SYMCHYCH - FLYNN
Pulmonary proteinosis in an infant
Archive of Disease Child, 1969, 44, 769
- 49 - TAXAY - MONTGOMERY - WILDISH
Studies of pulmonary alveolar microlithiasis and pulmonary alveolar
proteinosis.
American Journal of Clinical Pathology, 1960, 24, 532
- 50 - THOMAS A. - HARRIMAN B.
Surfactant pulmonaire chez des patients atteints de pneumonie interstitielle
desquamative.
American review of Respiratory Disease, 1970, 101, 967

51 - TURIAF - CHABOT

Protéïnose alvéolaire à évolution spontanément résolutive
Le poumon, 1966, 22, 383

52 - WOLMAN L.

The cerebral complications of pulmonary alveolar proteinosis
Lancet, 1961, 733-736

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I - HISTORIQUE	2
II - OBSERVATION PERSONNELLE	5
III - BILAN ANATOMO-PATHOLOGIQUE	12
IV - ETUDE CLINIQUE SYNTHETIQUE	19
V - FORMES CLINIQUES PARTICULIERES ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	27
VI - HYPOTHESES ETIO-PATHOGENIQUES	35
VII - TRAITEMENT	40
CONCLUSIONS	44
BIBLIOGRAPHIE	46

